



## ОСОБЕННОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ АНЕМИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

1. Бадридинова Б.К.
2. Бакаев Э.С.

Received 15<sup>th</sup> Aug 2023,  
Accepted 15<sup>th</sup> Sep 2023,  
Online 12<sup>th</sup> Oct 2023

<sup>1</sup> Бухарский государственный медицинский институт. Бухара, Узбекистан.

<sup>2</sup> Бухарский многопрофильный медицинский центр. Бухара, Узбекистан.

**Аннотация:** Анемия является частым осложнением хронической болезни почек (ХБП) и связана со снижением качества жизни, повышенной заболеваемостью и смертностью. Механизмы развития анемии, связанной с ХБП, разнообразны и сложны. Они включают, среди прочего, снижение продукции эндогенного эритропоэтина (ЭПО), абсолютный или функциональный дефицит железа и воспаление с повышенным уровнем гепсидина. Пациентам чаще всего назначают пероральные или внутривенные препараты железа и препараты, стимулирующие эритропоэз (ЭПО). Однако, эти методы лечения сопряжены с риском и иногда недостаточно эффективны. Тем не менее, в последние годы были достигнуты значительные успехи в лечении анемии, связанной с ХБП, которые породили большие надежды. В данной статье рассматриваются современные знания о патофизиологии анемии, связанной с ХБП, современных и будущих методах лечения, тенденциях в ведении пациентов с неудовлетворенными целевыми уровнями.

**Ключевые слова:** анемия, хроническая болезнь почек, стимуляторы эритропоэза, железо, гепсидин.

Анемия является частым осложнением хронической болезни почек (ХБП) и связана со снижением качества жизни [12], худшей почечной выживаемостью [3], увеличением заболеваемости и смертности [5], и более высокой расходы [4]. Несколько исследований, посвященных распространенности анемии при ХБП, не зависящих от диализа (NDD), сообщают о переменных показателях анемии до 60%.

Анемия становится более распространенной и тяжелой по мере снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ). Анализ перекрестных данных Национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES) в 2007–2008 и 2009–2010 годах [12], показал, что анемия в два раза чаще встречается у пациентов с ХБП, чем в общей популяции (15,4% против 7,6). Распространенность анемии повышалась по мере прогрессирования ХБП: с 8,4% на стадии 1 до 53,4% на стадии 5. Аналогичные данные были получены в более поздней статье Консорциума по прогнозированию ХБП. Кроме того, они наблюдали повышенную распространенность анемии среди пациентов с диабетом независимо от рСКФ и альбуминурии [11-13].

Главным звеном в развитии анемии у данной группы пациентов является дефицит железа и эритропоэтина. Что не редко, может способствовать прогрессированию течения заболевания и развитию тяжелой гипоксии. Во многих рекомендациях говорится о своевременном восполнении дефицита железа еще на ранних стадиях ХБП. К тому же, недавние исследования предоставили новые доказательства того, что более агрессивное восполнение запасов железа у пациентов с хроническим заболеванием почек, которым требуется заместительная почечная терапия, может обеспечить преимущества в отношении лечения анемии и тяжелых клинических исходов, таких как сердечно-сосудистые заболевания и выживаемость [9-14].

#### **Патофизиология дефицита железа при ХБП.**

Прежде чем обсуждать, какие типы добавок железа доступны для лечения дефицита железа при ХБП, необходимо сделать краткий обзор патофизиологии дефицита железа при заболеваниях почек [14]. Приблизительно 1–2 мг железа ежедневно всасывается из пищи, чтобы сбалансировать обязательные потери железа через кожу и желудочно-кишечный тракт. Проксимальный отдел тонкой кишки — это место, где происходит большая часть всасывания железа в условиях жесткой физиологической регуляции. Железо из пищи может поглощаться эпителиальными клетками желудочно-кишечного тракта в виде гемовой или негемовой формы посредством отдельных механизмов [8]. После всасывания для высвобождения железа в кровь через базолатеральную мембрану требуется ферропортин, экспрессируемый в базолатеральной мембране эпителиальных клеток [9,10]. Как единственный известный экспорттер железа в клетках млекопитающих, ферропортин имеет решающее значение для облегчения оттока железа через базолатеральную мембрану эпителиальных клеток и из макрофагов в плазму крови [10,11]. Гепсидин, пептид из 25 аминокислот, в основном синтезируемый и секретируемый гепатоцитами в кровь, является первичным гормональным регулятором регуляции железа посредством его воздействия на ферропортин [13,14]. Гепсидин связывается с ферропортином на базолатеральной мембране энteroцитов и на макрофагах, способствуя деградации и эндоцитозу ферропортина. Это уменьшает присутствие ферропортина на клеточных мембранных, эффективно ограничивая приток железа в кровь из эпителиальных клеток кишечника.

или из макрофагов и гепатоцеллюлярных клеток, которые формируют основное хранилище железа[14].

Гепсидин играет центральную роль в этиологии дефицита железа при ХБП. Дефицит железа при ХБП можно широко классифицировать как абсолютный дефицит железа, характеризующийся низкими запасами железа и низкими концентрациями железа в крови, и функциональный дефицит железа, характеризующийся низкими концентрациями железа в крови при нормальных запасах железа. Концентрации гепсицина обычно повышены у лиц с ХБП, вероятно, из-за сочетания сниженного почечного клиренса циркулирующего гепсицина и повышенного уровня системного воспаления, стимулирующего экспрессию гепсицина. Повышенные концентрации гепсицина блокируют всасывание железа в кишечнике и высвобождение железа из мест хранения железа (макрофаги, гепатоциты) при ХБП, снижая доступность железа для эритропоэза и способствует развитию анемии [17].

Индуцированная гепсицином блокада всасывания железа в кишечнике объясняет сниженную эффективность пероральной заместительной терапии железом у пациентов с ХБП, что часто требует терапии восполнения запасов железа в обход желудочно-кишечного тракта у пациентов с ХБП. Это также привело к интересу к разработке новых методов лечения, нацеленных на факторы, стимулирующие секрецию гепсицина или ферропортина, тема которых освещена в нескольких превосходных обзорах и других отчетах.[ 19 , 20 , 21]. Кроме того, новые ингибиторы индуцируемого гипоксией фактора 1 $\alpha$  пролилгидроксилазы может воздействовать на этот путь путем снижения концентрации гепсицина, что приводит к улучшению всасывания железа в желудочно-кишечном тракте и уменьшению секвестрации железа в ретикулоэндотелиальных депо, оба из которых повышают доступность железа для эритропоэза. [20].

Как обсуждалось выше, хронически повышенные концентрации гепсицина в крови ограничивают всасывание железа в желудочно-кишечном тракте, снижая эффективность пероральных добавок железа у пациентов с ХБП. Из-за этого в/в инфузия железа является основой лечения дефицита железа при ХБП, особенно у лиц с почечной недостаточностью, нуждающихся в заместительной терапии, которые почти всегда получают в/в препараты железа[15].

Используются несколько препаратов для внутривенного введения, которые состоят из коллоидов, состоящих из элементарного железа, окруженного углеводной оболочкой. Углеводная оболочка замедляет высвобождение железа после поглощения ретикулоэндотелиальной системой, тем самым уменьшая возникновение тяжелых токсических реакций, связанных с немедленным высвобождением биоактивного свободного железа [21]. По большей части эффективность составов заметно не различается; вместо этого стоимость, количество необходимых доз и профиль побочных эффектов часто являются наиболее важными факторами, которые определяют, когда один продукт используется вместо другого. Например, препараты железа, требующие только 1 (железо изомальтозата) или 2 инфузий, которые можно вводить в течение относительно короткого периода времени (например, ферумойкстол или карбоксимальтоза железа), могут быть особенно удобны при лечении дефицита железа у людей с не-диализ-зависимой ХБП. В качестве другого примера, инфузия карбоксимальтозы железа может вызвать острую, а иногда и

тяжелую гипофосфатемию посредством механизма, который включает стимуляцию фактора роста фибробластов 23 (FGF23), потенциально ограничивая его эффективность в ситуациях, когда требуются длительные инфузии [23].

В дополнение к в/в инфузии железа добавление железа в бикарбонатный компонент диализата (цитрат пирофосфата железа) стало новым подходом к доставке железа у пациентов, получающих заместительную почечную терапию.

### **Замена железа у пациентов с ХБП, не требующих заместительной почечной терапии**

Текущие клинические рекомендации по улучшению глобальных результатов при заболеваниях почек (KDIGO) рекомендуют проверять дефицит железа у лиц с ХБП, страдающих анемией [12]. Из-за нецелесообразности определения запасов железа в костном мозге в качестве золотого стандарта для оценки статуса железа, насыщение трансферрина и ферритин остаются основными лабораторными тестами, используемыми для диагностики дефицита железа. Пороговые значения для определения достаточности железа у пациентов с ХБП, не нуждающихся в заместительной почечной терапии, противоречивы и не подкреплены надежными данными клинических исследований [8,13].

Существует общее мнение, что критерии абсолютной железодефицитной анемии при ХБП, требующей лечения при любых обстоятельствах, должны включать насыщение трансферрина  $\leq 20\%$  и концентрацию ферритина в сыворотке  $\leq 100 \text{ нг}/\text{мл}$ . У лиц с анемией, не получающих терапию препаратами железа или нуждающихся в препаратах, стимулирующих эритропоэз, руководство KDIGO предлагает сатурацию трансферрина  $\leq 30\%$  и сывороточный ферритин  $\leq 500 \text{ нг}/\text{мл}$  в качестве триггеров для введения железа, если целью является повышение уровня гемоглобина, снижение доставляемого дозу стимуляторов эритропоэза или снизить потребность в гемотрансфузии . В целом это соответствует рекомендациям других крупных обществ, хотя некоторые из них одобрили более высокий предельный уровень ферритина 800 нг/мл [12,21]. Это отчасти связано с признанием того факта, что функциональный дефицит железа, при котором общие запасы железа в организме не истощаются, а секвестрируются в ретикулоэндотелиальной системе, блокируя участие в эритропоэзе, характеризуется насыщением трансферрина  $\leq 20\%$ , но повышением концентрации ферритина до 800 нг. /мл, которые все еще могут быть чувствительными к добавкам железа.

Выбор между применением железа перорально или внутривенно для лечения железодефицитной анемии обычно является благоразумным и зависит от уникальных обстоятельств каждого пациента. Пероральное введение железа остается наиболее распространенным первым вариантом, потому что оно доступно без рецепта, недорого и не требует внутривенного доступа, который может повредить кровеносные сосуды, которые могут потребоваться для сосудистого доступа [16-17].

Как упоминалось выше, сульфат железа является наиболее распространенным составом, используемым в клинической практике. Хотя часто считается, что он неэффективен из-за снижения всасывания железа в кишечнике, данные нескольких крупных рандомизированных контролируемых исследований показывают, что лечение сульфатом железа увеличивает запасы циркулирующего железа и гемоглобина у пациентов с ХБП, не требующих диализа. В международном клиническом исследовании с участием 626 пациентов с ХБП, не нуждающихся

в диализе, рандомизированных для приема карбоксимальтозы железа с целью повышения или снижения концентрации ферритина или перорального приема сульфата железа (100 мг перорально два раза в день) в течение 52 недель, участники, получавшие сульфат железа ( $n = 308$ ). ) имели значительное увеличение гемоглобина (1,0 [SE, 0,1] г/дл), ферритина (137 [SE, 8] мкг/л) и насыщения трансферрина (14% [SE, 1%]) после 12 месяцев терапии [20]. Аналогичным образом, в исследовании пациентов с ХБП 3 или 4 стадии с железодефицитной анемией, рандомизированных для перорального приема сульфата железа (325 мг внутрь, 3 раза в день) или сахарозы железа в течение 8 недель, у участников, получавших сульфат железа, наблюдалось значительное повышение гемоглобина. (0,61 г/дл) и насыщение трансферрина (0,03), но не ферритина, через 3 месяца [20-22]. Таким образом, в зависимости от цели терапии, использование сульфата железа для лечения дефицита железа может быть достаточным, если побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта переносимы и выбор согласуется с другими аспектами совместного принятия решений, такими как удобство введения.

В совокупности эти исследования показывают, что цитрат железа эффективен при лечении железодефицитной анемии у пациентов с ХБП, не нуждающихся в диализе, а также может быть более эффективным, чем текущий стандарт лечения (сульфат железа). Выражается ли эта эффективность в значимых клинических или ориентированных на пациента результатах, таких как смерть, сердечно-сосудистые заболевания или качество жизни, еще предстоит адекватно проверить в рандомизированном контролируемом исследовании. Тем не менее, исследование 203 пациентов с прогрессирующей ХБП (расчетная скорость клубочковой фильтрации  $\leq 20$  мл/мин на  $1,73 \text{ м}^2$ ), рандомизированные для получения фиксированной дозы цитрата железа (1 г 3 раза в день) по сравнению с обычным лечением в течение 9 месяцев, показали, что у тех, кто получал цитрат железа, было меньше госпитализаций в годовом исчислении и более низкая частота комбинированной конечной точки смерти, диализа или трансплантации. (все исследовательские конечные точки) [18-19]. Эти данные представляют собой провокационные доказательства того, что лечение препаратами железа улучшает исходы при поздних стадиях ХБП независимо от наличия или отсутствия анемии — гипотеза, которая должна быть формально проверена в исследовании с адекватной мощностью.

Внутривенное введение железа является еще одним вариантом для железодефицитных пациентов с ХБП, не требующих диализа, которые не переносят пероральную терапию или для которых пероральная терапия неэффективна. Многочисленные исследования показали, что внутривенное введение железа эффективно увеличивает запасы гемоглобина и железа у таких пациентов. Кроме того, множество исследований показали, что внутривенное введение железа более эффективно при лечении железодефицитной анемии, чем пероральная терапия (состоящая в основном из сульфата железа) [9-10]. Величина преимущества наиболее выражена для ферритина, при этом средняя разница в конце исследования по сравнению с внутривенным и пероральным препаратами железа составляет 213 нг/мл (95% ДИ, 124–303 нг/мл) и насыщение трансферрина (средняя разница, 5%, 95% ДИ, 3–8%), и более умеренный в отношении реакции гемоглобина (средняя разница, 0,41 г/дл, 95% ДИ, 0,28–0,55 г/дл). Это преимущество в эффективности было несколько уравновешено в 3,5 раза более высоким относительным риском аллергических реакций или гипотензии у тех, кто получал внутривенное железо по сравнению с пероральным, хотя внутривенное введение железа также было связано с лучшим профилем

побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с пероральным железом (относительный риск, 0,47; 95% ДИ, 0,33–0,66). Различия в профиле безопасности пероральной и внутривенной терапии препаратами железа в отношении инфекции, окислительный стресс, сердечно-сосудистые заболевания, снижение функции почек и перегрузка железом были непоследовательными, при этом большая часть доказательств не показывает существенных различий [15,16].

Таким образом, препараты железа для перорального и внутривенного введения безопасны и эффективны при лечении дефицита железа у пациентов с ХБП, которым еще не требуется заместительная почечная терапия. Выбор того, с чего начать, часто определяется целями терапии, реакцией на предыдущую терапию, сопутствующим применением стимуляторов эритропоэза, предпочтениями пациента и другими практическими соображениями, такими как простота доступа к инфузионному центру. Кроме того, есть некоторые доказательства того, что пероральное введение железа через день вместо ежедневного может увеличить всасывание железа за счет снижения стимулирующего эффекта ежедневного перорального приема железа /а секрецию гепсидина [6-7]. Таким образом, возможно, что альтернативные стратегии дозирования в день могут помочь повысить полезность перорального приема железа у пациентов с ХБП, учитывая их конститутивно повышенные концентрации гепсидина. Тем не менее, на сегодняшний день ни одно клиническое исследование не изучало это у пациентов с ХБП, поэтому совершенно неясно, может ли эта стратегия улучшить эффективность перорального приема железа у пациентов с ХБП, не требующих диализа.

### Замена железа у пациентов с ХБП, нуждающихся в гемодиализе

Текущие пороги для лечения дефицита железа у пациентов с ХБП, нуждающихся в заместительной почечной терапии, аналогичны тем, которые не зависят от диализа. Тем не менее, есть больше разногласий по поводу верхнего предела ферритина, который должен побуждать к воздержанию или прекращению заместительной терапии железом, при этом некоторые выступают за добавки железа, даже когда концентрация ферритина  $> 800$  нг/мл [7]. Существует не так много споров о том, следует ли использовать препараты железа перорально или внутривенно у пациентов с ХБП, которым требуется заместительная почечная терапия, учитывая множество данных, свидетельствующих о значительном превосходстве препаратов железа внутривенно над перорально для лечения железодефицитной анемии и легкости введения препаратов железа, с использованием существующего сосудистого доступа у пациентов, получающих гемодиализ. Вместо этого важными клиническими вопросами являются частота и количество введения железа этим пациентам. Несмотря на то, что они изучались в нескольких клинических испытаниях, несколько испытаний оказали наибольшее влияние на решение этого вопроса в клинической практике.

Совсем недавно в исследовании Proactive IV Iron Therapy in Hemodialysis Lateral (PIVOTAL) 2141 пациент, получающий поддерживающий гемодиализ, был рандомизирован для получения сахарозы железа в профилактическом подходе (400 мг ежемесячно, если ферритин не был  $>700$  нг/мл или насыщение трансферрина не превышало 40%) или реактивный подход (введение сахарозы железа только при уровне ферритина  $< 200$  нг/мл или насыщении трансферрина  $< 20\%$ ) [23]. Важно отметить, что в отличие от предыдущих исследований,

исследование было специально направлено на выявление различий в комбинированных исходах нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта, госпитализации по поводу сердечной недостаточности или смерти. Через 2,1 года наблюдения в среднем у участников, рандомизированных для проактивного подхода, были более высокие концентрации ферритина и трансферрина в сыворотке, более быстрое повышение уровня гемоглобина по сравнению с исходным уровнем, несмотря на более низкие кумулятивные дозы препаратов, стимулирующих эритропоэз, и более низкий риск первичного комбинированного исхода. (отношение рисков 0,85; 95% ДИ 0,73–1,00;  $P = 0,04$  для превосходства) без каких-либо существенных различий в профиле побочных эффектов. В совокупности эти данные подтверждают использование более высокого порога безопасности для ферритина для ограничения дальнейшего внутривенного введения железа пациентам, находящимся на гемодиализе, если целью является улучшение состояния при анемии и тяжелые клинические исходы. Однако остается неясным, каким должен быть верхний предел ферритина для безопасности.

Как упоминалось выше, заместительная терапия железом через диализат является еще одним вариантом лечения дефицита железа у лиц, находящихся на гемодиализе. Результаты двух основных клинических испытаний фазы III у лиц, находящихся на поддерживающем гемодиализе, показали, что использование цитрата пирофосфата железа более эффективно повышало уровень гемоглобина по сравнению с плацебо, без каких-либо различий в профиле побочных эффектов.

**Вывод.** Дефицит железа часто встречается у людей с ХБП и играет решающую роль в развитии анемии. Устойчивое повышение концентрации гепсидина в циркулирующей крови делает лечение дефицита железа с помощью пероральных препаратов затруднительным у пациентов с ХБП, которым не требуется заместительная почечная терапия, и практически невозможным у лиц, которым требуется заместительная почечная терапия. В данном случае внутривенное введение железа остается важным инструментом в лечении железодефицитной анемии.

#### Список литературы.

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., М. Алгоритмы оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, издание 4 дополненное, изд.: ООО «Информполиграф», 2019. – 104 с.
2. Дедов И.И., М.В. Шестакова. Сахарный диабет: руководство для врачей М., Universum Publishing, 2013. – 455 с.
3. IDF Диабет Атлас 2021 – 10-е издание.
4. Фируза Тахирова, Нодира Алиханова; Сахарный диабет в Ташкентской области Узбекистана/Endocrine Abstracts (2022) 81 EP1189.
5. Sh, Djuraeva A., and B. K. Badridinova. "METHODS FOR PREVENTING THE DEVELOPMENT OF TERMINAL RENAL FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS." *British Medical Journal* 2.1 (2022).
6. Kamalidinovna, B. B. (2022). Features of Phosphoric-Calcium Exchange in Patients Treated with Program Hemodialysis. *Research Journal of Trauma and Disability Studies*, 1(2), 39–45. Retrieved from <http://journals.academiczone.net/index.php/rjtds/article/view/60>

7. Minutolo R, Conte G, Cianciaruso B, Bellizzi V, Camocardi A, De Paola L DNL. Hyporesponsiveness to erythropoiesis-stimulating agents and renal survival in non-dialysis CKD patients. *Nephrol Dial Transplant.* (2012) 27:2880–6. 10.1093/ndt/gfs007
8. Inker LA, Grams ME, Levey AS, Coresh J, Cirillo M, Collins JF, et al. Relationship of estimated GFR and albuminuria to concurrent laboratory abnormalities: an individual participant data meta-analysis in a global consortium. *Am J Kidney Dis.* (2019) 73:206–17. 10.1053/j.ajkd.2018.08.013
9. Portolés J, Gorri JL, Rubio E, De Alvaro F, García F, Alvarez-Chivas V, et al. The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* (2013) 14:2. 10.1186/1471-2369-14-2
10. Evans M, Bower H, Cockburn E, Jacobson SH, Barany P, Carrero J-J. Contemporary management of anaemia, erythropoietin resistance and cardiovascular risk in patients with advanced chronic kidney disease: a nationwide analysis. *Clin Kidney J.* (2020) 13:821–7. 10.1093/ckj/sfaa054
11. AG, Alghali A, Li X, Ferguson JP, Casserly LF, Cronin CJ, et al.. Quality of care and practice patterns in anaemia management at specialist kidney clinics in Ireland: a national study. *Clin Kidney J.* (2018) 11:99–107. 10.1093/ckj/sfx060
12. KDIGO Anemia Working Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* (2012) 2:279–335. 10.1038/kisup.2012.38
13. Marsch E, Demandt JA, Theelen TL, Tullemans BM, Wouters K, Boon MR, et al.. Deficiency of the oxygen sensor prolyl hydroxylase 1 attenuates hypercholesterolemia, atherosclerosis, and hyperglycaemia. *Eur Heart J.* (2016) 37:2993–7
14. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, Yang W, Kanetsky P, Shlipak M, et al.. Inflammation and progression of CKD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol.* (2016) 11:1546–56. 10.2215/CJN.13121215
15. Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, Drozd M, Von Haehling S, Doehner W, et al.. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail.* (2016) 18:786–95. 10.1002/ejhf.473
16. Cho ME, Hansen JL, Peters CB, Cheung AK, Greene T, Sauer BC. An increased mortality risk is associated with abnormal iron status in diabetic and non-diabetic Veterans with predialysis chronic kidney disease. *Kidney Int.* (2019) 96:750–60. 10.1016/j.kint.2019.04.029
17. Awan AA, Walther CP, Richardson PA, Shah M, Winkelmayer WC, Navaneethan SD. Prevalence, correlates and outcomes of absolute and functional iron deficiency anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* (2021) 36:129–36. 10.1093/ndt/gfz192
18. van Swelm RPL, Wetzel JFM, Swinkels DW. The multifaceted role of iron in renal health and disease. *Nat Rev Nephrol.* (2020) 16:77–98. 10.1038/s41581-019-0197-5
19. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovacsy CP, Jalal DI. Iron deficiency in chronic kidney disease: updates on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Am Soc Nephrol.* (2020) 31:456–68. 10.1681/ASN.2019020213

20. Wong MMY, Tu C, Li Y, Perlman RL, Pecoits-Filho R, Lopes AA, et al.. Anemia and iron deficiency among chronic kidney disease Stages 3-5ND patients in the chronic kidney disease outcomes and practice patterns study: often unmeasured, variably treated. *Clin Kidney J.* (2019) 13:613–24. 10.1093/ckj/sfz091
21. Lopes MB, Tu C, Zee J, Guedes M, Pisoni RL, Robinson BM, et al.. A real-world longitudinal study of anemia management in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients: a multinational analysis of CKDopps. *Sci Rep.* (2021) 11:1784. 10.1038/s41598-020-79254-6
22. Sakaguchi Y, Hamano T, Wada A, Masakane I. Types of erythropoietin-stimulating agents and mortality among patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* (2019) 30:1037–48. 10.1681/ASN.2018101007
23. Locatelli F, Hannedouche T, Fishbane S, Zoe Morgan DO, White WB. Cardiovascular safety and all-cause mortality of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta and other erythropoiesis-stimulating agents in anemia of CKD a randomized noninferiority trial. *CJASN.* (2019) 14:1701–10. 10.2215/CJN.01380219
24. Jhund PS, Petrie MC, Robertson M, et al., on behalf of the PIVOTAL Investigators and Committees. Heart Failure Hospitalization in Adults Receiving Hemodialysis and the Effect of Intravenous Iron Therapy. *JACC Heart Fail* 2021;9:518-27.

